FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931 **THÈSE** N° 365

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

ES-SAKKA MOHAMMED

Né à Sousse le 2 mars 1897.

Contribution à l'Étude des Azotémies au cours du Traitement de la Fièvre Typhoïde par la Trypaflavine

Président : M. A. LEMIERRE, *Professeur.*

PARIS
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, Rue Racine, 15

1931

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931 **THÈSE** N° .....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

ES-SAKKA MOHAMMED

Né à Sousse le 2 mars 1897.

Contribution à l'Étude des Azotémies au cours du Traitement de la Fièvre Typhoïde par la Trypaflavine

Président : M. A. LEMIERRE, *Professeur.*

PARIS
JOUVE & Cie, EDITEURS
15, Rue Racine, 15

1931

LE DOYEN ..... M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMAND.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale	DELBET. CUNÉO. LEJARS. GOSSET.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Neurologie et Psychiâtrie.	CATHALA	Pathologie médicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.	CHABROL	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.	CHEVALLIER .	Pathologie médicale.
N.	Physiologie.	DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
SANNIÉ	Chimie biologique.	DOGNON	Physique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.	DONZELOT ...	Pathologie médicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.	ECALLE	Obstétrique.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.	FEY	Urologie.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

II. — AGREGES EN EXERCICE (*Suite*).

MM.
GARNIER ..... Pathologie expérimentale.
GASTINEL .... Bactériologie.
GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
GIROUD ..... Histologie.
HARVIER ..... Pathologie médicale.
HOVELACQUE.. Anatomie.
HUTINEL ..... Pathologie médicale.
JOANNON ..... Hygiène.
LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
LEMAITRE .... Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
LEVEUF ..... Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI Neuro-psychiâtrie.
LIAN ..... Pathologie médicale.
HAZARD ..... Pharmacologie.
MILLOT ..... Histologie.
MONDOR ..... Pathologie chirurgicale.

MM.
MOREAU ..... Pathologie médicale.
MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
MOURE ..... Pathologie chirurgicale.
MULON ..... Histologie.
OBERLING .... Anatomie pathologique.
OLIVIER ..... Anatomie.
PIÉDELIÈVRE.. Médecine légale.
PORTES ..... Obstétrique.
QUÉNU ..... Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils .. Physiologie.
SEZARY ..... Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur) Pathologie médicale.
VAUDESCAL .. Obstétrique.
VELTER ..... Ophtalmologie.
VERNE ..... Histologie.
VIGNES ..... Obstétrique.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
BUSQUET .. Pharmacologie.
GUÉNIOT ..... Obstétrique.
LEQUEUX ..... Obstétrique.

MM.
NEVEU-LEMAIRE ... Parasitologie.
RETTERER ..... Histologie.
ZIMMERN ..... Physique.

LEROUX ..... Anatomie pathologique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
ABRAMI ..... Clinique médicale.
CHIRAY ..... Clinique médicale.
DEBRE ..... Clinique médicale.
DUVOIR ..... Clinique médicale.
FIESSINGER .. Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE Clinique médicale.
BASSET ..... Clinique chirurgicale.
CHEVASSU .... Clinique chirurgicale.

MM.
HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.
MATHIEU ..... Clinique chirurgicale.
MOCQUOT .... Clinique chirurgicale.
PROUST ..... Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.
LE LORIER ... Clinique chirurgicale.
LÉVY-SOLAL .. Clinique obstétricale.
METZGER ... Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé. Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY : Stomatologie.
CHAILLEY-BERT : Education physique.
LEDOUX-LEBARD : Radiologie clinique.
WEILL-HALLE : Puericulture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

LE CHEIK ABD EL HAMID ES-SAKKA
Cadhi de la ville de Sousse

Dont la vie faite toute de droiture et de labeur, ce faible témoignage de mon affectueuse reconnaissance.

A MES SŒURS

A MES FRERES

A MES CAMARADES DE L'ASSOCIATION DES ETUDIANTS MUSULMANS NORD AFRICAINS EN FRANCE

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Paris

Médecin de l'Hôpital Bichat

Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage de notre bien respectueuse reconnaissance.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR BRULÉ

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine

Médecin de l'Hôpital Tenon

Qui nous a inspiré ce travail.

Profonde reconnaissance.

A MES MAITRES DE L'UNIVERSITE

DE LA GRANDE MOSQUEE DE TUNIS

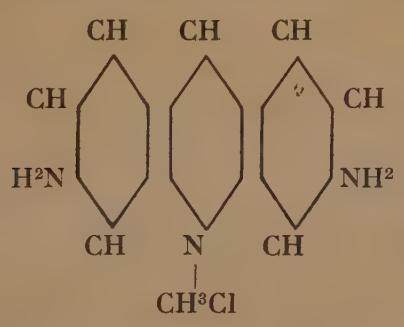
A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

CHAPITRE PREMIER.

LA TRYPAFLAVINE, HISTORIQUE ET TOXICITE

C'est en 1919 que Bohland proposa de faire des injections intraveineuses de jaune d'acridine des teinturiers dans les maladies infectieuses.

Désigné en Allemagne sous le nom de trypaflavine, en France sous le nom de jaune d'acridine ou de gonacrine, ce corps répond au schéma suivant :



C'est donc un chlorhydrate de diaminoacridine. Employée tout particulièrement dans le traitement de la blennorragie, dans l'endocardite maligne prolongée, dans plusieurs septicémies, elle a été longtemps considérée comme rigoureusement inoffensive.

M. Jansion a confirmé qu'il avait à son actif près

de 90.000 injections sans le moindre ennui. Certains comme M. Laubry, MM. Abrami et Robert Worms n'envisagent pas la possibilité d'aucun accident.

Dans la thèse de M. Lemoine il est dit : toxicité. Le chlorhydrate de diméthylacridinine n'est pratiquement ni toxique ni douloureux à doses thérapeutiques faibles (0 gr. 05-0 gr. 10). Il n'est que faiblement irritant à doses plus élevées (0 gr. 30) de produit actif. Aucun accident n'a suivi son introduction dans les cavités de la plèvre et du péritoine.

Chez l'homme la dose moyenne est de 0 gr. 10, 0 gr. 20, 0 gr. 40 de substance active. Elle peut être augmentée encore et portée à 0 gr. 80 comme dans certaines endocardites.

M. Lechertier dans sa thèse sur l'acridinothérapie dans les septicémies puerpérales conclut que : « injecté dans le torrent circulatoire ce produit ne provoque dans l'économie aucune perturbation ».

En 1925, M. le Professeur Lemierre écrivait : « Nous n'avons jamais vu la trypaflavine provoquer d'accidents à part quelques nausées et quelques vomissements... Malgré l'état extrêmement précaire de certains sujets, la trypaflavine n'a eu aucune conséquence fâcheuse ». Toutefois il fait quelques réserves. « Lorsque la dose injectée, dit-il, est un peu élevée (0 gr. 40, 0 gr. 50) les malades présentent parfois, au bout de quelques heures, des nausées et des vomissements. Chez nos malades ces phénomènes n'ont jamais été très prononcés et ils ont souvent fait défaut. Mais nous avons entendu parler de cas particulièrement

pénibles », et il conclut en disant : « la trypaflavine si elle ne donne pas toujours des résultats m'a paru un médicament dénué de nocivité; à part quelques vomissements je n'ai constaté aucun signe d'intolérance ».

Cependant, dans deux communications récentes, M. le Professeur Lemierre s'était demandé si la trypaflavine ne pouvait pas avoir sa part de responsabilité dans quelques cas de néphrite azotique observés au cours de la fièvre typhoïde.

M. Melun, de Bucarest, en 1927 divise les accidents en deux ordres :

a) *Les accidents légers :* rougeur du visage, battement des temporales pendant l'injection, nausées, parfois vomissements.

b) *Les accidents graves.*

Il classe deux faits dont nous ne citerons que celui-ci : Il concerne un blennorragique à la huitième injection. Sept heures après l'injection apparaissent un frisson, des vomissements. La température monte à 40°, une éruption urticarienne généralisée couvre le corps; les urines très foncées contiennent 1 gr. d'albumine. Deux mois après persistaient encore de l'albumine et des cylindres. Et il conclut : je peux affirmer que les injections gonacriniques ne sont pas tout à fait inoffensives.

En 1929, Liengme a étudié sur l'animal ce produit. Dans les intoxications expérimentales suraiguës il obtient des lésions hépatiques profondes et une glomerulo-néphrite intense.

Il mentionne une observation où une injection au taux de 0 gr. 015 par kilogramme a déterminé une néphrite avec cylindrurie et albuminurie qui a duré huit jours.

Enfin les recherches expérimentales récentes de MM. Levrat et Badinaud connues en même temps que celles de MM. Richer fils et Couder le 21 novembre 1930 mettent en lumière la réalité des néphrites après l'emploi de l'acridine.

MM. Richer fils et Couder ont étudié expérimentalement sur le lapin la dose mortelle immédiate et la dose toxique urémigène.

Ils ont employé deux échantillons différents de trypaflavine. Employant la dose tardive urémigène ils l'ont introduite par voie intraveineuse en fractionnant les doses en plusieurs jours lorsque la dose à injecter dépassait 2 centigrammes par kilogramme.

Avec la 1re série d'échantillons tous les lapins ont eu une augmentation d'urée sanguine.

Pour 4 lapins l'urée sanguine est passée de 0 gr. 26 à 0 gr. 50 pour 1 centigramme par kilogramme en une injection;

de 0 gr. 31 à 0 gr. 50 pour 2 centigr. en une injection;

de 0 gr. 36 à 0 gr. 52 pour 3 centigr. par kilogr. en 2 injections;

de 0 gr. 27 à 0 gr. 35 pour 2 centigr. par kilogr. en une injection.

Par contre, sur 2 lapins, cette augmentation de l'urée sanguine après injection de trypaflavine a été notable.

Le lapin n° 9, dit-il, passe de 0 gr. 30 à 2 gr. 10 et meurt après avoir reçu 5 centigr. par kilogramme en 3 injections espacées de 3 en 3 jours.

Le lapin n° 10 passe de 0 gr. 35 à 0 gr. 57 pour 3 centigr. par kilogramme répartis en 2 injections et à 1 gr. 20 après une 3e injection (de 2 centigr. par kilogramme cette fois).

Avec la 2e série d'échantillons aucun des lapins qui ont reçu des doses faibles 1, 2, 4 centigrammes par kilogramme n'ont fait d'hyperazotémie.

Chez le lapin sacrifié trois jours après injection de trypaflavine en pleine azotémie l'examen des coupes histologiques, disent les auteurs, montre surtout de la congestion des glomérules et un certain degré de cytolyse des tubes contournés attestant une ébauche de néphrite dégénérative. Mais, somme toute, les lésions que nous avons observées étaient beaucoup moins marquées que nous ne l'attendions.

Et ils concluent : qu'expérimentalement la toxicité des différents échantillons de trypaflavine n'est pas identique à elle-même. Certains échantillons, en effet, à doses voisines de celles qu'on emploie chez l'homme déterminent chez le lapin de l'hyperazotémie. Cette hyperazotémie est constante et la mort survient si l'on atteint en plusieurs injections des doses 3 ou 5 fois plus fortes que les doses thérapeutiques habituelles.

MM. Levrat et Badinaud dans leur étude expérimentale sur le lapin montrent que l'intoxication acri-

dinique est nettement caractérisée par une azotémie élevée pouvant atteindre 6 gr.

Cette azotémie s'accompagne d'albuminurie.

Le chiffre d'urée éliminée dans les urines par 24 heures reste normal.

L'azotémie serait dûe en grande partie à des lésions rénales vérifiées par l'examen histologique.

Il semble y avoir en outre hyperproduction d'urée dans l'organisme en rapport avec des lésions des muscles sur lesquels se fixe électivement la trypaflavine.

En résumé la trypaflavine est loin d'être considérée comme un produit inoffensif. Sans nous arrêter sur les accidents légers qu'elle peut provoquer, les expériences récentes de MM. Richer fils et Couder, de MM. Levrat et Badinaud ont mis en lumière sa toxicité élective pour le rein. C'est ainsi que nous verrons comment cliniquement chez l'homme on a pu constater des azotémies survenir après des injections de trypaflavine.

Chapitre II.

LES AZOTEMIES AU COURS DE LA FIEVRE TYPHOIDE NON TRAITEE PAR LA TRYPAFLAVINE

Les néphrites de la fièvre typhoïde sont rarement accompagnées d'œdèmes. Et seul souvent le dosage de l'urée dans le sang permet de les déceler.

On peut considérer que toute ascension du taux de l'urée au-dessus de 0 gr. 50 est le témoin d'une diminution du pouvoir de concentration du rein et que, par conséquent, on est en présence d'une atteinte rénale.

Il y a deux sortes de néphrites azotémiques au cours de la fièvre typhoïde : Les néphrites azotémiques bénignes et les néphrites azotémiques graves.

Les premières se rencontrent généralement dans la fièvre typhoïde qui évolue régulièrement et sans complications.

M. Jouve Balmelle a trouvé constamment dans les formes bénignes ou d'intensité moyenne une urée sanguine comprise entre 0 gr. 17 et 0 gr. 30.

M. le Professeur Lemierre chez une série de 16 ty-

phiques a relevé des taux uréiques allant de 0 gr. 18 à 0 gr. 49 entre le 6e et le 7e jour de la maladie.

Chez un homme atteint d'une fièvre typhoïde assez bénigne et n'ayant dans ses urines que des traces d'albumine, le taux d'urée dans le sang était de 0 gr. 60 le 8e jour.

Chez une femme de 39 ans présentant un paratyphus B. l'urée du sang monta le 30e jour à 1 gr. 05.

Toutes ces petites azotémies ne s'accompagnent ni de modifications appréciables des urines, ni de symptômes nerveux ou digestifs caractéristiques.

Les formes graves de néphrite azotémique au cours de la fièvre typhoïde surviennent surtout pendant le 2e ou 3e septennaire. Elles peuvent être plus précoces ou plus tardives. (Chez un malade âgé de 26 ans atteint de dothiénentérie, M. le professeur agrégé Brûlé constate l'existence le 9e jour de la maladie d'une azotémie qui atteint le chiffre considérable de 6 gr. 20).

En général le début de ces néphrites est extrêmement insidieux. Il ne faut pas compter sur l'examen des urines qui, souvent, ne donnne aucun renseignement.

Les indices cliniques qui peuvent faire soupçonner l'existence de ces azotémies élevées chez les typhiques sont :

a) l'intensité du syndrome ataxoadynamique,

b) les troubles digestifs,

c) et surtout la chute de la température.

M. Jouve Balmelle d'une part, M. le professeur Lemierre d'autre part, dans presque tous les cas de né-

phrite azotémique ont constaté une atteinte profonde du système nerveux : stupeur, immobilité, indifférence complète aux questions, incontinence partielle ou totale des matières fécales et des urines.

Parfois, au début existe de l'insomnie remplacée bientôt par de la somnolence.

Les troubles digestifs sont ceux qu'on observe dans les grandes azotémies. La langue sèche reste rôtie. Les vomissements font leur apparition et se répètent. La diarrhée, si elle n'existait pas, survient assez brutalement, profuse, fétide, tenace.

Les symptômes nerveux et digestifs prennent une signification plus précise lorsque se montre le phénomène sur lequel a insisté M. le professeur Lemierre qui, dit-il, dans les néphrites azotiques de la fièvre typhoïde est certainement le plus frappant : le fléchissement de la courbe thermique contrastant avec l'atteinte profonde de l'état général.

Les observations de MM. Achard, Leblanc et Rouillard, de M. Jouve Balmette et de MM. Lemierre et Etienne Bernard, etc., montrent que chez les typhiques une ascension importante du taux de l'urée sanguine peut s'accompagner d'un abaissement parallèle de la température et que, d'autre part, si la néphrite guérit, la fièvre remonte au moment où l'azotémie disparaît.

A mesure que l'urée dans le sang monte, la température tombe graduellement en 3 ou 4 jours à 37°.

Pendant plusieurs jours elle se maintient ainsi faisant croire à une défervescence, mais l'aggravation

des troubles nerveux et digestifs sont là pour nous détromper sur l'évolution de la maladie.

Généralement la néphrite rétrocède, le taux de l'urée s'abaisse, redevient normal; la température remonte, se maintient pendant une ou deux semaines, puis descend en lysis et le malade entre en convalescence.

L'issue peut être fatale. La stupeur, l'adynamie s'accentuent, la température ne remonte pas, l'oligurie apparaît et même l'anurie et la mort survient dans le coma.

Ces azotémies graves de la fièvre typhoïde sont rares. Elles semblent surtout le fait de lésions rénales.

Certains auteurs, entre autres le Professeur Roch de Genève, font intervenir l'excès de désassimilation azotée. Selon son expression ce sont des « azotémies sans lésions rénales ».

Cette théorie paraît justifiée par le fait que dans les azotémies de la fièvre typhoïde il n'y a, le plus souvent, ni cylindrurie, ni albuminurie.

Seul l'examen du sang décèle leur présence.

Mais M. le Professeur agrégé Brûlé se range à l'avis de M. le Professeur Lemierre et croit que malgré l'absence de syndrome urinaire des néphritiques la lésion rénale reste la cause primordiale de ces azotémies.

Pour donner un exemple de ces azotémies de la fièvre typhoïde non traitée par la trypaflavine voici une observation publiée par M. le professeur agrégé Brûlé.

Le 17 *septembre* 1930, entre dans notre service de Tenon un mécanicien âgé de vingt-six ans atteint de fièvre typhoïde.

Le début de l'affection remonte au 8 septembre. Il est absolument caractéristique. Après une ascension progressive, la température s'est installée autour de 39 ou 40° à partir du 10 septembre. La céphalée, l'insomnie, des selles diarrhéiques abondantes et nombreuses ne laissent guère de doute sur le diagnostic que confirme une hémoculture pratiquée en ville le 12 septembre : elle décèle le bacille d'Eberth.

A l'arrivée dans le service, le 17 septembre, l'examen complet montre les signes habituels à la dothiénentérie.

Le tuphos est peu accentué. Bien que fatigué, le malade répond aux questions posées, précise les signes du début de la maladie et ses antécédents pathologiques.

La température est à 40°3.

Le pouls bat, anormalement rapide, mais régulier, autour de 116. Les bruits du cœur sont sourds, surtout le premier, à la pointe. Il n'existe ni bruit de galop, ni souffle orificiel. La tension artérielle, prise au Vaquez, est basse : 11-8.

La langue est blanche, un peu sèche. La gorge est rouge, indemne de toute ulcération. L'appétit est nul. L'abdomen est météorisé, sensible. Il y a du gargouillement dans la fosse iliaque droite. La rate, percutable sur un travers de main, n'est pas palpable. Il n'y a pas de taches rosées.

Le foie semble normal. Il n'y a que quelques râles disséminés de bronchite.

Dans les vingt-quatre heures, on recueille six selles diarrhéiques, ocreuses, très fétides, et 600 c. c. d'urine

qui ne contiennent pas de sucre, mais des traces d'albumine.

L'hémoculture, pratiquée ce même jour, confirme la présence du bacille d'Eberth dans le sang.

Systématiquement, on recherche l'urée dans le sang. On trouve le chiffre véritablement fantastique de 6 gr. 20. Cette azotémie est cliniquement latente, ne s'accompagne pas de cylindrurie, mais d'une faible albuminurie. Aucune atteinte rénale antérieure ne vient l'expliquer.

Du 17 *au* 23 *septembre,* l'état reste stationnaire. La fièvre oscille entre 39°2 et 41°1, le pouls reste rapide entre 118 et 120 pulsations par minute, la tension artérielle s'inscrit à 10 /2-7, mais la diurèse s'élève jusqu'à 1.500 c. c., l'albuminurie disparaît et l'azotémie retombe à 1 gr. 50.

Quelques vomissements bilieux, accompagnés d'un état nauséeux et de précordialgies, sont attribués par le malade à l'ingestion de lait et disparaissent après suppression temporaire de celui-ci.

Du 23 *au* 29 *septembre,* la température oscille plus largement entre 38° et 40°. Des taches rosées apparaissent sur l'abdomen, rares, discrètes et éphémères. La courbe quotidienne des urines varie entre 1.000 et 1.750 c. c. L'azotémie est à 1 gr. 60. Mais le myocarde donne des signes de plus en plus nets de fléchissement : le pouls s'accélère jusqu'à 135 pulsations par minute, les bruits du cœur s'assourdissent, le premier bruit disparaissant à la base. Les deux silences tendent à s'égaliser, la tension artérielle s'écrase à 9 1/2-7. Le traitement toni-cardiaque est renforcé : à l'huile camphrée on ajoute de la spartéine, de la caféine, XX gouttes de teinture de strophantus, puis des injections intraveineuses quotidiennes d'ouabaïne.

Le 30 septembre, précédée de douleurs rénales et vésicales, survient une *hématurie* abondante, colorant franchement les urines en rouge, et qui persiste trois ou quatre jours. Cette hématurie s'accompagne d'albuminurie, mais, contrairement à ce qu'on pouvait croire, la diurèse s'élève jusqu'à 2 litres par jour, il n'y a pas de cylindrurie, et l'azotémie s'abaisse franchement pour s'établir à 0 gr. 75 le 7 octobre. Cette hématurie nous a paru être due moins à une accentuation de la néphrite qu'à l'ingestion quotidienne de 1 gr. 50 d'urotropine; ce médicament est aussitôt supprimé.

Pendant cette période, la fièvre s'abaisse jusqu'aux environs de 38°, mais l'état général s'aggrave très nettement. Le malade est amaigri, émacié, presque cachectique. Ses lèvres sont sèches et fuligineuses, sa langue est grisâtre et rôtie. Le délire apparaît, surtout nocturne, mais également diurne. C'est un délire doux et tranquille, à type onirique. A la stupeur et à l'obnubilation légères du début, succède une asthénie extrême : immobile et prostré, le malade est hors d'état de faire le moindre mouvement, de répondre à la moindre question. La tension artérielle s'est effondrée à 9-7, puis à 8-7. Des escarres s'ouvrent dans la région sacrée, malgré les strictes précautions prises. Elles sont entretenues et souillées par une diarrhée fétide, abondante, persistante. L'ouabaïne, la digitaline restent sans action sensible. L'état général continue à décliner, la tension artérielle ne se relève pas.

A partir du 8 octobre, la température remonte, ébauchant une ondulation. Elle se remet à osciller, atteignant 39°8 ou 40° le soir, pour tomber le matin à 38° et même à 36°6 (le 14 au matin). Les vomissements du début réapparaissent, gênant l'alimenta-

tion, car ils s'accompagnent d'intolérance gastrique absolue. L'asthénie s'accentue encore, s'il est possible. Une dyspnée progressive, des crachats sanglants, difficilement rejetés, font examiner avec soin les deux poumons. Il faut une auscultation attentive pour montrer, en arrière, à la base gauche, quelques sous-crépitants fins. Les escarres se développent. Du fait des changements de position prescrits, et malgré tous les soins, elles gagnent les régions trochantériennes et même les cuisses et les talons. La diurèse s'abaisse rapidement chaque jour. De 1.500 c. c. le 9 octobre, elle tombe à 1 litre le 11 octobre, puis à 500 c. c. à peine le 16, veille de la mort.

Cette oligurie sans signes rénaux, sans reprise de l'azotémie, fait soupçonner l'atteinte définitive du muscle cardiaque, confirmée par un ensemble de signes cardio-artériels :

La tachycardie s'élève progressivement au-delà de 160; la pointe du cœur s'abaisse dans le 6e espace intercostal; un bruit de galop gauche apparaît, difficile à préciser du fait de la tachycardie extrême; on entend dans les deux derniers jours un souffle systolique de la pointe, net, sec, se propageant vers l'aisselle. Il s'agit d'une insuffisance mitrale fonctionnelle. Elle persiste jusqu'à la mort qui survient dans le collapsus au cours de la nuit du 16 au 17 octobre.

L'autopsie est pratiquée le 18 octobre. Elle montre :

1° Des poumons congestionnés aux bases; 2° un cœur volumineux, flasque, dilaté, sans lésions endocarditiques; 3° un foie à type infectieux banal; 4° une grosse rate; 5° un iléon parsemé de placards ecchymotiques avec deux ou trois ulcérations; 6° des reins absolument normaux macroscopiquement. A la coupe, corticale et médullaire semblent intactes. La capsule se décortique aisément; 7° des surrénales indemnes de toute lésion apparente.

Chapitre III.

LES AZOTEMIES DE LA FIEVRE TYPHOIDE SURVENANT AU COURS DE SON TRAITEMENT PAR LA TRYPAFLAVINE

Les azotémies qui surviennent au cours de la fièvre typhoïde quand on la traite avec des injections intraveineuses de trypaflavine ont un tableau clinique différent des azotémies que nous avons décrites dans le chapitre II.

Le début est insidieux.

On observe après la 1re ou la 2e injection de trypaflavine une chute de la température qui est constante.

Cette chute survient, dans la 1re observation qui nous a été communiquée par M. le professeur agrégé Brûlé le 9e jour après la 1re injection, 6 jours après la 2e.

Dans la 2e observation communiquée aussi par M. Brûlé, cette chute survient 7 jours après la 1re injection.

Donc en moyenne une semaine après deux injections de trypaflavine de 0 gr. 20, injections espacées de 2 ou 3 jours survient cette chute de température.

C'est un signe constant et de grande importance.

C'est à ce moment alors qu'on observe le plus fort taux de l'azotémie, 3 gr. 10 dans la 1re observation et 2 gr. 50 dans la 2e.

En même temps, chose curieuse, l'état général la plupart du temps s'améliore. Le tuphos est moins marqué, légère torpeur du début, pas de céphalée, pas de troubles visuels.

Les signes digestifs que nous avons trouvé dans les autres azotémies manquent le plus souvent. Les vomissements sont exceptionnels.

Il ne faut pas compter trouver dans ces azotémies un syndrome urinaire. Les urines la plupart du temps ne renferment pas d'albumine et leur quantité reste ordinairement la même.

Quel est le pronostic de ces agotémies survenues au cours du traitement ? Il est souvent bénin quand la fièvre typhoïde ne se complique pas et quand elle est de moyenne intensité.

Ces azotémies aiguës guérissent généralement et, quand le taux de l'urée redevient normal la température peut monter. Dans la 1re observation la température est remontée vers 39°. Elle s'y est maintenu pendant 6 jours puis la défervescence s'est produite. Dans la 2e observation la température n'est pas remontée du tout et la défervescence s'est produite.

La trypaflavine joue donc un grand rôle dans ces azotémies. Ces azotémies peuvent être graves et la 3e observation publiée déjà par M. le Professeur agrégé Brûlé dans laquelle le malade reçut en cinq jours 4 injections de 0 gr. 20 de trypaflavine fait dire

à notre maître : « un tel cas est évidemment très troublant et le rôle nocif de la trypaflavine y peut paraître évident, d'autant plus que l'enfant ne semblait présenter aucune atteinte rénale antérieure.

Depuis avril 1929, M. Brûlé surveille attentivement le taux de l'urée chez les malades qu'il traite par la trypaflavine. Comme exemple d'une azotémie terminée par la mort et dans lequel on hésite à incriminer le rôle de la trypaflavine, nous indiquerons l'observation suivante de M. Brûlé.

K... (Karl), âgé de vingt-huit ans, entre le 24 avril 1930 dans notre service de l'hôpital Tenon. Il y avait déjà été soigné, un mois auparavant, pour de la diarrhée. Il est d'une maigreur extrême, qui avait déjà frappé lors de son premier séjour dans le service et qui semble liée à la misère et à l'hypo-alimentation, car il ne présentait aucun signe de tuberculose. Lors de son retour à l'hôpital sa température est de 40° avec langue sèche et rôtie. Une hémoculture pratiquée aussitôt décèlera la présence du bacille d'Eberth. D'ailleurs la splénomélagie, les taches rosées, la diarrhée imposent le diagnostic de fièvre typhoïde particulièrement sévère. Les 24 et 26 avril, le malade reçoit une injection intraveineuse de 0 gr. 20 de trypaflavine. Le lendemain de la deuxième injection, la température tombe à 37°6, mais la quantité des urines, qui était de 1 litre les jours précédents, s'abaisse à 250 grammes. Les urines n'ont jamais contenu, et ne contiendront pas jusqu'à la mort, d'albumine, ni de cylindres. Nous cessons aussitôt la trypaflavine et dosons l'urée sanguine qui est de 1 gr. 95. La fièvre remonte à 39° et la quantité des urines en vingt-quatre heures s'élève à 1 litre jusqu'à la mort.

Celle-ci survient le 2 mai, dans le tuphos avec diarrhée abondante, et hypotension persistante à 10-5.

Il est vrai qu'il s'agissait ici d'une dothiénenterie, d'emblée très grave chez un sujet très cachectique, d'autant plus qu'il ne reçut que de faibles doses de trypaflavine.

Il est intéressant de noter une diminution brusque mais transitoire des urines après la seconde injection de trypaflavine.

D'ailleurs les expériences que nous avons expliquées dans le chapitre I ne laissent plus aucun doute sur la toxicité de la trypaflavine.

Celle-ci expérimentalement pouvant provoquer la néphrite azotémique et l'infection éberthienne, à elle seule, pouvant aussi donner des azotémies, il est logique de penser que ces deux causes d'azotémie peuvent cumuler leurs effets chez les typhiques traités par la trypaflavine.

Et nous nous rangons à l'avis de M. le Professeur agrégé Brûlé quand il dit : « doit-on, par suite, abandonner l'emploi de la trypaflavine chez les typhiques ? Nous ne le croyons pas, car nous avons pu utiliser ce médicament chez de nombreux typhiques avec succès et sans inconvénients. Il importe surtout, quand on emploie la trypaflavine, de surveiller systématiquement le taux de l'urée sanguine, et cela, en l'absence même de toute anomalie du syndrome urinaire, puisque des azotémies élevées peuvent apparaître sans oligurie, sans albuminurie et sans cylindrurie ».

OBSERVATION I

La malade L... Marguerite, âgée de 15 ans et demi, entre le 25 février 1931 à l'hôpital Tenon.

Le 20 février elle a été prise d'un violent malaise : céphalée diffuse, bourdonnements d'oreille, lassitude générale. Depuis quelques jours elle était constipée. Elle avait pris alors un purgatif qui avait déterminé de la diarrhée.

Pas d'épistaxis. Pas de signes nerveux ni digestifs.

Progressivement sa température s'est élevée par oscillations ascendantes et au moment où la malade entre dans le service sa température atteint 40°2.

Elle ne présente alors pas de tuphos, pas de pâleur marquée. Seulement une grande faiblesse. La langue est saburrale, rouge à la pointe.

A l'examen de l'abdomen on constate du météorisme assez marqué avec du gargouillement dans la fosse iliaque droite.

La palpation révèle une légère douleur. Il existe une grosse rate palpable, difficilement percutable.

Le foie est sensiblement normal.

On ne trouve pas de taches rosées. Aux deux bases pulmonaires quelques râles très discrets.

Les bruits du cœur sont nets.

La tension artérielle au Pachon est de 12/6.

La température se maintient en plateau à 40° par de petites oscillations. Le pouls est à 102, dicrote.

Le 26 février une prise de sang est faite, hémoculture positive : Eberth.

L'urée sanguine est de 0 gr. 35.

Le 28 on note quelques taches rosées lenticulaires discrètes. Urines : 1 litre, pas d'albumine.

On fait alors une injection de 20 c. c. à 1 pour 100

de trypaflavine. Pendant deux jours la température oscille entre 39 et 40° avec légères rémissions matinales.

Le 3 mars sérodiagnostic Eberth : agglutination jusqu'au 200°. Para A et B : pas d'agglutination.

Nouveau dosage de l'urée : 1 gr. 20; pas d'albumine dans les urines, mais la quantité d'urine a diminué. Elle n'est plus que de 750 gr.

On injecte à nouveau le 3 mars 20 c. c. de trypaflavine.

En 3 jours la température par grandes oscillations descendantes tombe à 37°. La diurèse baisse : 500 gr.

T A au Pachon 9/5 ½ ; le cœur est un peu assourdi.

On donne de l'adrénaline peros.

On injecte sous la peau du sérum glucosé isotonique : 250 c. c., 250 c. c., 500 c. c.

Sérum glucose hypertonique intraveineux : 40 c. c.

Le 6 mars, nouveau dosage de l'urée : 2 gr. 60. Urines : 750 c.c., pas d'albumine. T. A. 9/5 ½.

Du 7 au 9 mars la diurèse augmente : 750 à 1.500 c.c.

La T. A. est un peu plus élevée : 11/7. Pouls 84. La température oscille aux environs de 37°5.

Le 10 mars nouveau dosage de l'urée : 3 gr. 10.

Le 12 mars, urée des urines, 16 gr. 50 par litre.

Le 14 mars, donc 10 jours après la 2e injection de trypaflavine, urée dans le sang : 1 gr. 05.

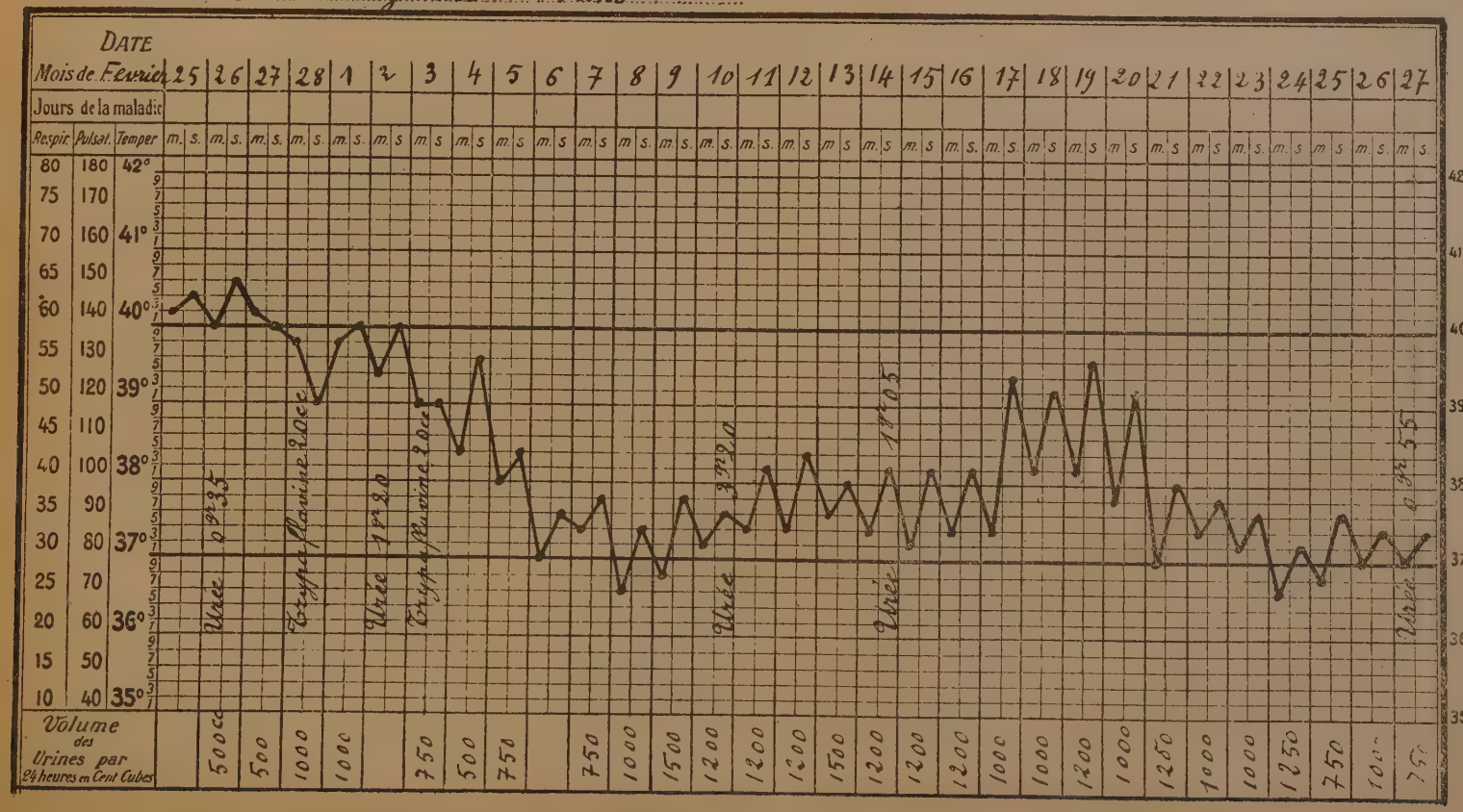
La température monte progressivement jusqu'à 39°4.

Le 21 mars la défervescence commence et la température monte en lysis.

Le 27 mars elle est aux environs de 37°. La malade entre en convalescence. Le 22 avril l'urée est de 0 gr. 50.

La température reste toujours aux environs de 37° jusqu'à la guérison. La malade sort complètement rétablie le 30 avril 1931.

Mlle Mo... Marguerite ..... 15 ans .....



OBSERVATION II

Le malade C... (Louis) âgé de 18 ans entre à l'hôpital Tenon le 10 avril 1931.

Il a été pris brusquement la veille au matin d'un grand frisson, d'un malaise général, de courbatures généralisées avec céphalée vive. D'emblée la température est à 40°.

A l'examen le 10 avril on est en présence d'un malade somnolent, prostré, état de tuphos typique. Il se plaint de céphalée, d'insomnie la nuit, il n'a pas de délire. Les signes digestifs sont marqués : anorexie complète, état nauséeux; pas de diarrhée mais au contraire une constipation marquée. Enfin le malade accuse une douleur peu marquée de l'abdomen. La température est à 40°, le pouls à 90 sans dicrotisme.

Langue blanche, gorge normale.

L'abdomen est légèrement ballonné, un peu douloureux dans la fosse iliaque droite. Il n'y a pas de taches rosées lenticulaires.

Le 2e jour elles apparaissent nombreuses.

La rate est grosse, percutable et palpable.

Le foie est un peu gros. Pas d'albumine dans les urines.

Le cœur est normal. La tension A. au Pachon est de 11/5.

Les poumons sont normaux.

Devant de tels symptômes on est orienté d'emblée vers le diagnostic de dothiénentérie, d'autant plus que la notion de contage apparaît ici nettement.

La mère du malade était déjà soignée à l'hôpital Tenon pour une fièvre typhoïde; le père était aussi à l'hôpital pour une fièvre typhoïde légère, ayant été vacciné pendant la guerre.

D'autre part, l'hémoculture est positive à l'Eberth.

Dans les jours suivants 11, 12, 13, 14, 15 avril, l'état général reste stationnaire; la température est à 40° et plus et, malgré la balnéation froide, cette température ne tombe pas. On a l'impression d'une fièvre typhoïde grave. Le tuphos est assez marqué. Le rythme cardiaque a une tendance aux 3 temps avec 2e bruit claqué.

Le 15 avril l'urée dans le sang est de 0 gr. 25, pas d'albumine dans les urines. Quantité : 1 litre.

Le 16 avril on fait une injection de 0 gr. 20 de trypaflavine; la température est à 40°.

Le 17 avril, urée 0 gr. 90, température 38°6.

Le 18 avril, nouvelle injection de 0 gr. 20 de trypaflavine.

Le 19 avril, température 38°, l'état général du malade s'améliore.

Le 20, urée dans le sang, 2 gr. 50; température 38°.

Le 22, brusquement au matin, chute de la température à 36° en même temps l'état du malade s'aggrave : hémorragie intestinale légère qui reste sans lendemain. A partir du 24 avril la température est à 37°2, touchant le soir à 38°.

L'état général est satisfaisant. Le taux de l'urée est de 2 gr. 90. Pas d'albumine dans les urines.

Pas de signes nerveux ni digestifs.

Le 27 avril, urines 2 litres; urée 0 gr. 70.

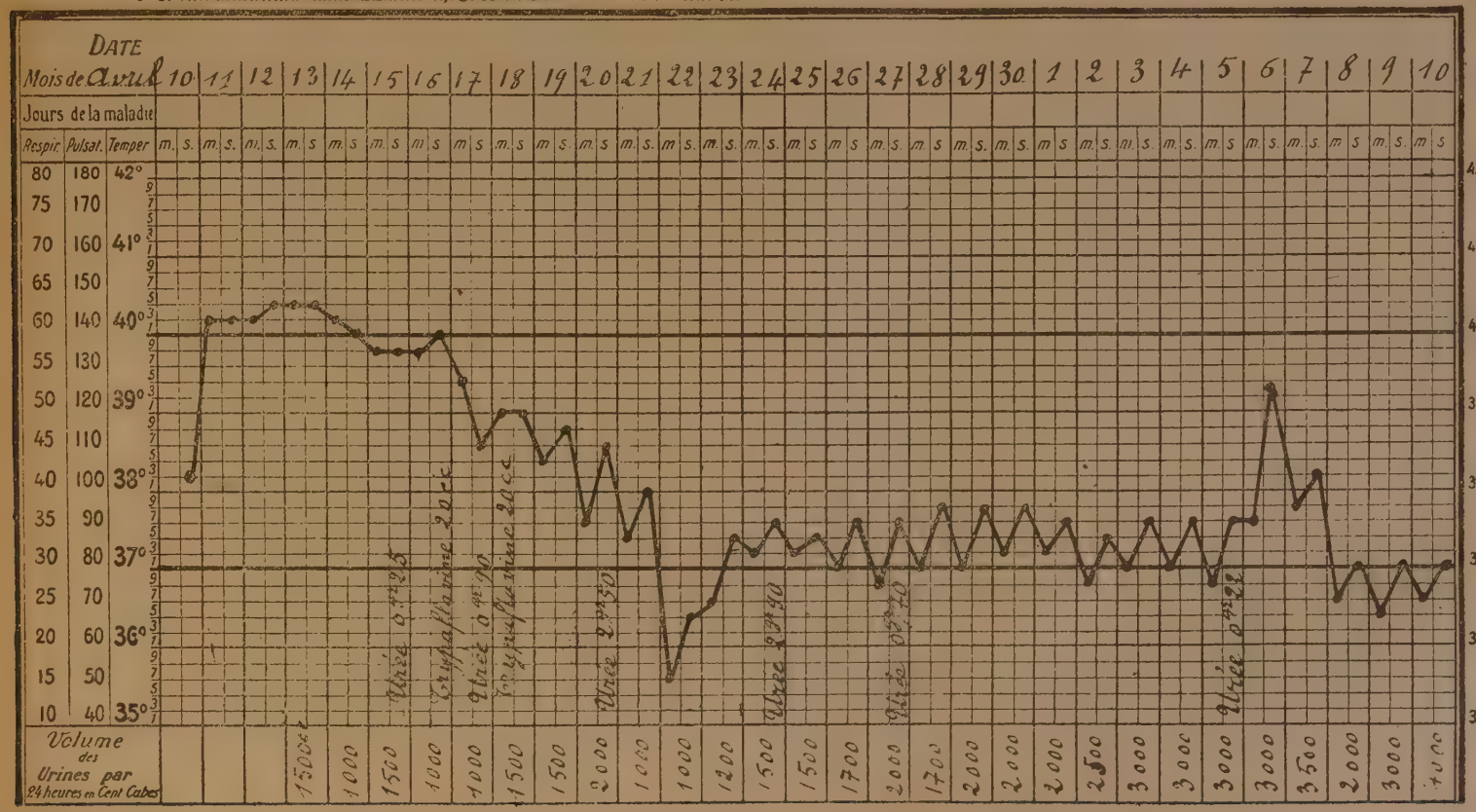
Le 5 mai, urée 0 gr. 22. Urines 3 litres. Température 37°2, 37°8.

Le 6 mai, petite élévation thermique 38°, 39°.

Le 8 mai, la température redevient normale. Le malade entre en convalescence. Les urines sont abondantes, 3 litres 500. L'appétit revient.

Le malade sort de l'hôpital le 20 mai 1931 complètement guéri.

Mr C.... Louis 18 ans



OBSERVATION III

DE M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BRÛLÉ.

Jas... (Adolphe), quinze ans, entre le 10 avril 1929 à l'hôpital Cochin. La fièvre s'élève le lendemain matin à 40° et le soir à 40°5; elle se maintient à 40° pendant les trois jours suivants. Il n'existe aucun signe de localisation. Un petit souffle systolique persistant dans la région mésocardiaque fait prescrire par mesure de précaution 6 grammes de salicylate de soude, tandis qu'on attend le résultat de l'hémoculture pratiquée le 15 avril; cette hémoculture permet d'isoler le bacille d'Eberth; le sérodiagnostic est positif à 1 p. 50 pour l'Eberth et négatif pour les para-typhiques. Il s'agit donc d'une fièvre typhoïde, qui, au premier abord, paraît légère, car, spontanément, la fièvre baisse, le 15 avril, à 39° et le 16 avril à 38°. Elle remonte cependant le 17 avril à 39° et le 18 avril à 40°5. On fait alors une première injection intraveineuse de 0 gr. 20 de trypaflavine. On répète la même dose le lendemain, la température restant toujours à 40°5. Le surlendemain, 20 avril, troisième injection de 0 gr. 20 de trypaflavine; la température tombe, le soir, à 38°6 et le 21 avril à 38°. Une quatrième et dernière injection de 0 gr. 20 de trypaflavine est faite le 22 avril; la température est à 38°2; le lendemain matin elle tombe à 37° pour remonter le soir à 38°; elle restera ensuite toujours entre 38° et 38°5.

Mais cette amélioration de la courbe thermique ne coïncide nullement avec une amélioration de l'état général. Le petit malade est somnolent; il répond à peine aux questions; il commence à perdre ses urines; le pouls, à peu près parallèle à la tempéra-

ture, présente quelques irrégularités qui forcent à donner de petites doses de digitaline, mais la tension artérielle restera satisfaisante à 11-8; enfin, des vomissements apparaissent. Cette dissociation entre une température en plateau à 38° et un état général grave, avec torpeur et vomissements, mais sans collapsus, nous incite à pratiquer, le 26 avril, un dosage de l'urée sanguine, bien que l'urine n'ait jamais contenu d'albumine ni de cylindres.

Or, nous trouvons une azotémie de 3 gr. 06. Le 1er mai, malgré les injection intraveineuses de sérum glucosé hypertonique, l'azotémie est toujours de 3 gr. 04. La torpeur augmente progressivement, la température oscille entre 37°5 et 38°5, jusqu'à la mort qui survien le 5 mai. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

OBSERVATION IV

DE M. LE PROFESSEUR LEMIERRE.

Fer..., âgé de dix-huit ans, menuisier, entre à l'hôpital Bichat le 3 mars 1930. Il y est amené par sa famille et c'est celle-ci qui nous donne les renseignements nécessaires sur le début de la maladie. Il est lui-même dans un tel état de torpeur que l'interrogatoire est presque impossible.

Depuis quatorze jours, ce malade présente de la fièvre. Le début s'est fait par de la céphalée, des vertiges, quelques épistaxis. La température s'est progressivement élevée et, depuis huit jours, elle se maintient aux environs de 40°. Le sujet est dans une sorte de tuphos d'où il est difficile de le tirer, d'autant plus qu'il est extrêmement sourd. Cette surdité, qui

remonte à l'enfance, paraît avoir considérablement augmenté sous l'influence de la maladie.

Il n'y a rien à noter dans ses antécédents. Le diagnostic s'impose, d'emblée, avec évidence. L'aspect prostré, le facies pâle, quoique peu altéré, les lèvres sèches, la langue sale, l'abdomen météorisé font immédiatement penser à la dothiénentérie.

L'examen de la cavité buccale montre une efflorescence peu commune d'ulcérations de Duguet sur les piliers, le voile du palais et la partie postérieure de la face interne des joues.

Des taches rosées lenticulaires au nombre d'une dizaine environ se voient à la base du thorax et sur les flancs. La palpation de l'abdomen, météorisé, sonore, se montre légèrement douloureuse surtout dans la fosse iliaque droite, où l'on ne note cependant pas de gargouillement.

La rate, percutable sur deux à trois travers de doigt, n'est pas appréciable à la palpation.

Dans les deux champs pulmonaires existent aux bases d'assez nombreux râles sibilants et ronflants et quelques sous-crépitants très clairsemés.

Le cœur est rapide, ses bruits sont sourds. Le pouls est à 120 sans dicrotisme appréciable. La tension artérielle est à 12 1/2-9 au Vaquez-Laubry.

Depuis une date indéterminée existe une diarrhée liquide, ocreuse, caractéristique.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni urobiline. *Un dosage d'urée sanguine pratiqué le* 3 *mars donne le chiffre de* 0 gr. 57.

En résumé, l'aspect est celui d'une typhoïde sévère dont on retrouve les principaux symptômes. Le tuphos, le délire, la surdité accentuée, la tachycardie relative, l'abondance de l'éruption pharyngée, la diarrhée font, d'emblée, porter un pronostic réservé.

Les *jours suivants*, cette impression s'accentue. Les signes physiques ne se modifient guère, sauf les ulcérations buccales qui s'atténuent et sont en voie de guérison. Par contre, l'état général s'aggrave : l'abattement est considérable, les yeux sont ternes, le regard fixe, l'indifférence absolue. La température se maintient aux environs de 40°.

Le 9 *mars*, température 39°9; pouls 120 petit, filant, misérable. Une escarre apparaît sur le scrotum; une autre débute à la région sacrée. La langue est extrêmement sèche.

L'état du malade apparaît comme irrémédiablement grave. Il semble que rien ne puisse désormais enrayer l'évolution fatale. On décide cependant de pratiquer une injection intraveineuse de trypaflavine (20 centimètres cubes de la solution à 1 p. 100).

Le 10 *mars*, on a l'impression qu'une importante amélioration s'est produite. La température est descendue à 38°6, le pouls à 96, le tuphos est moins marqué, l'état général semble meilleur. La langue est plus humide.

Le 11 *mars* : température 38°, pouls 100. L'amélioration n'a pas persisté. De nouveau l'état général semble très grave; le tuphos est très intense; le malade complètement sourd, indifférent à ce qui l'entoure, se souille continuellement. La langue est rôtie. On décide de pratiquer une nouvelle injection de 20 centimètres cubes de la solution de trpyaflavine à 1 p. 100.

Le 12 *mars*, la température est descendue à 37°,6, le pouls est à 88. Le tuphos a beaucoup diminué. Le malade paraît très amélioré. Il parle distinctement. Mais la langue reste sèche.

Les 13, 14, 15 *et* 16 *mars*, la température dessine des oscillations irrégulières entre 38 et 39°. De nou-

veau l'état général est mauvais, l'abattement s'exagère. Les escarres cependant tendent à se cicatriser.

Le 18 *mars*, l'état du malade semble de nouveau très grave, la langue est sèche, les lèvres fuligineuses.

On décide de pratiquer une troisième injection de 20 centimètres cubes de la même solution de trypaflavine.

Celle-ci est moins bien supportée que les précédentes. Dans la soirée, le malade se sent mal à l'aise et a deux vomissements.

Le 19 *mars* : température du matin 37°,4; du soir, 38°,8. Pouls 92. L'état général est toujours très inquiétant. Les urines, pour la première fois, donnent un léger précipité d'albumine; elles contiennent des cylindres granuleux et quelques leucocytes. La langue est rôtie.

La chute de la température coïncide avec une élévation considérable du taux de l'urée du sang : l'azotémie atteint 2 gr. 75.

Le 20 *mars*, la température s'abaisse encore : matin, 36°5; soir, 38°1. Pouls 80. L'azotémie continue de s'élever : 3 gr. 30. Langue rôtie.

Les *jours suivants*, la température se maintient aux environ de 38°. L'état général du malade est de plus en plus mauvais. Le malade a les traits tirés, les yeux hagards. Il est plongé dans un tuphos profond, se souille continuellement. En outre, depuis le 18 mars, il a deux à trois fois chaque jour des vomissements muqueux, abondants, survenant sans effort.

Le 24 *mars*, température 36°7 le matin, 37°6 le soir. Pouls 104. Tension artérielle 12-8 ½. Les vomissements ont cessé. Le dosage de l'urée du sang donne 2 gr. 12.

Le même jour le malade urine 1.200 centimètres cubes d'urine contenant 27 gr. 7 d'urée par litre.

Le 27 *mars :* température 37°5 le matin, 38° le soir. Le malade a encore eu un vomissement, mais l'état général est meilleur. Le tuphos diminue, la langue est moin sèche. L'urée sanguine est à 1 gr. 81 par litre.

Le 29 *mars,* la température qui, depuis la veille, se maintenait à 36°8, s'élève brusquement le soir à 38°2. Pouls 104. Urée sanguine 1 gr. 54.

Le 30 *mars* : la température s'élève le matin à 39°, le soir à 39°4. Parallèlement le pouls s'accélère : 120 pulsations. L'examen ne décèle aucun symptôme nouveau qui permette d'expliquer cette reprise de la température.

Le 31 *mars,* température, 38°,8 le matin, 38°7, le soir. Urée sanguine, 0 gr. 65. L'azotémie a donc notablement baissé en même temps que la température remontait. Le malade va mieux; il est plus éveillé, s'exprime bien. Alors que les jours précédents il se plaignait de troubles importants de la vision, il arrive actuellement à lire les petits caractères d'imprimerie. Les escarres sacrées et scrotales sont en voie de cicatrisation définitive. Cependant la langue reste très sèche.

Du 31 *mars au* 15 *avril* le malade change peu à peu d'aspect. Il s'éveille, demande à manger. La langue se nettoie, l'abdomen redevient souple, les râles de bronchite disparaissent, la surdité diminue considérablement.

Le 15 *avril,* nous le trouvons assis dans son lit, en train de lire le journal.

Pendant cette période les dosages d'urée indiquent successivement : le 3 avril, 0 gr., 36; le 7 avril, 0 gr., 54; le 11 avril, 0 gr., 44.

Contrastant avec ces symptômes favorables, la température se maintient élevée, oscillant entre 38° et 39°.

Le 16 *avril* on remarque que les urines sont troubles. L'examen microscopique y décèle des polynucléaires altérés, quelques cellules vésicales et de nombreux bacilles que l'ensemencement montre être des bacilles d'Eberth.

Il s'agit d'une pyélonéphrite de la convalescence qui évolue spontanément, en dix jours, vers la guérison.

Du 21 *avril* au 10 *mai*, la température s'abaisse progressivement en un lysis très lent jusqu'à la normale. On reprend l'alimentation au début du mois de mai et le malade peut, le 21 mai 1930, être dirigé sur l'asile des convalescents de Vincennes.

La diurèse fut, pendant cette longue maladie, constamment satisfaisante. Au moment où l'état général fut le plus grave, le taux des urines ne tomba qu'à deux reprises au-dessous d'un litre par vingt-quatre heures; et encore, le malade ayant de l'incontinence, une certaine quantité d'urine fut-elle perdue.

CONCLUSION

Il existe des azotémies survenant au cours du traiment de la fièvre typhoïde par la trypaflavine.

Elles sont insidieuses. Elles se révèlent le plus souvent par une chute thermique sans aggravation nette de l'état général mais avec légère torpeur, pas d'albumine ni de cylindres. Elles ne sont décelables que par le dosage systématique de l'urée sanguine. La trypaflavine joue un rôle sinon déterminant, du moins adjuvant dans ces azotémies qui peuvent survenir dans les typhoïdes non traitées par la trypaflavine.

Les précautions à prendre sont les suivantes :

Ne jamais, chez un typhique faire des injections de trypaflavine sans faire au préalable un examen du taux de l'urée sanguine.

S'il ne dépasse pas 0 gr. 50 faire une première injection de 0 gr. 20 de trypaflavine (20 cc. de la solution à 1 pour 100). 3 jours après nouveau dosage de l'urée.

Si le chiffre trouvé n'est pas trop élevé on peut refaire encore une nouvelle injection de 0 gr. 20.

Malgré l'existence de ces azotémies parfois élevées on conserve l'impression que la trypaflavine reste un médicament utile dans les fièvres typhoïdes graves. La disparition de l'hyperthermie est peut-

être dûe à l'azotémie, mais s'accompagne aussi d'une sédation des symptômes généraux, d'une évolution particulièrement bénigne de la maladie qui paraissent bien liés à l'action microbicide du médicament; cette action se retrouve en effet en l'absence de toute azotémie dans les typhoïdes traitées par la trypaflavine.

Vu, le Président de Thèse :
A. Lemierre.

Vu, le Doyen :
Balthazard.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Charléty.

BIBLIOGRAPHIE

JAUCION et VANCEL. — Nouvelles recherches sur la chimiothérapie intraveineuse de la gonococcie. Paris Médical, du 13 février 1926.

LEMOINE (Jean). — Contribution à l'étude de la trypaflavine. Thèse de Paris, 1926.

LEMIERRE (A.) et CATTAN (Roger). — Les néphrites azotémiques dans la fièvre typhoïde.

MELUN. — Considérations sur les accidents dans les injections gonacrinïques intraveineuses. (Annales des maladies vénériennes, t. XXII, p. 428.

RICHET (Ch.) fils et COUDER. — Azotémie grave consécutive à des injections intraveineuses de trypaflavine. Bull. et Mém. de la Société Médicale des Hôpitaux, 21 novembre 1930.

ROCH. — L'azotémie sans lésions rénales. Revue Médicale de la Suisse Romande, 25 juillet 1930.

ACHARD, LEBLANC et ROUILLARD. — Néphrite aiguë dans la fièvre typhoïde. Bull. et Mém. de la Société des Hôpitaux, t. II, 1914, n° 89.

MELNOTTE (P.). — Azotémie au cours d'une fièvre typhoïde. Bull. et Mém. de la Soc. des Hôpitaux, 7 décembre 1928, page 1711.

LEVRAT et BADINAUD. — Azotémie au cours de l'intoxication expérimentale par la trypaflavine sur le lapin. Réunion biologique de Lyon, 20 octobre 1930 et Presse Médicale, 5 novembre 1930, p. 1506.

BRULÉ et LENÈGRE. — Grandes azotémies au cours de fièvres typhoïdes traitées ou non par la trypaflavine. Bull. et Mém. de la Société des Hôpitaux. 15 décembre 1930, n° 34.